

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nusinersen (Spinraza®)

Biogen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Veränderung des Spleißens am <i>SMN2</i> -Gen durch Nusinersen.....	7
Abbildung 2-2: Modulierung des Spleißens des <i>SMN2</i> -prä-mRNA durch das ASO Nusinersen.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
hnRNP	Heterogeneous nuclear Ribonucleoprotein (heterogenes nukleäres Ribonukleoprotein)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ISS-N1	Intronic Splice Silencing Site-N1 (Intronische Silencing Spleißstelle N1)
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Messenger-Ribonukleinsäure)
PZN	Pharmazentralnummer
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron (Überleben eines Motorneurons)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.3 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nusinersen
Handelsname:	Spinraza®
ATC-Code:	M09AX07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12561175	EU/1/17/1188/001	12 mg Nusinersen	1 Durchstechflasche

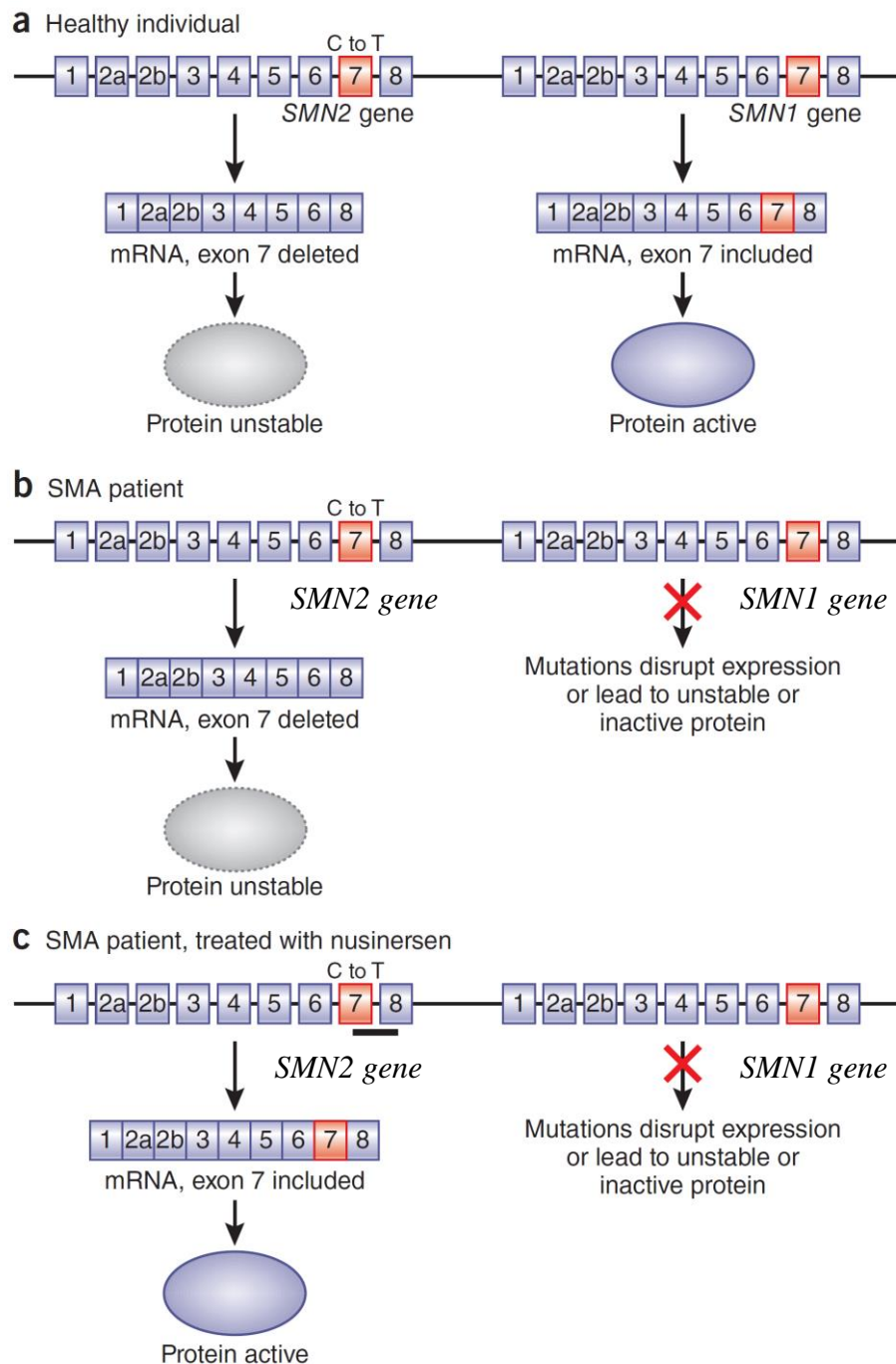
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Nusinersen handelt es sich um das erste und bisher einzige, gegen die prä-Messenger-Ribonukleinsäure (prä-mRNA) des *Survival of Motor Neuron* (SMN) 2-Gens gerichtete Antisense-Oligonukleotid (ASO), welches spezifisch zur Behandlung von spinaler Muskelatrophie (SMA) entwickelt wurde und für diese Indikation zugelassen ist.

Der auslösende genetische Faktor für die Entstehung von SMA – einer autosomal-rezessiv vererbaren, progressiven neuromuskulären Erkrankung – ist eine homozygote Mutation oder homozygote Deletion im *SMN1*-Gen auf Chromosom 5, Locus q13, wodurch es zu einer verringerten Expression des SMN-Proteins mit resultierender Dysfunktion der Motorneuronen bis hin zu deren Absterben kommt [1-4]. Für das *SMN*-Gen gibt es zwei Isoformen, *SMN1* und *SMN2*, die sich in einer relevanten Basenpaarposition an Stelle 840 unterscheiden: Das *SMN1*-Gen enthält an dieser Stelle Cytosin, das *SMN2*-Gen dagegen Thymin. Diese minimale Veränderung führt dazu, dass in 85 – 90 % der *SMN2*-Transkripte das Exon 7 fälschlicherweise herausgeschnitten wird. Das daraus entstehende Protein (SMN Δ 7) ist verkürzt, funktionsunfähig und wird rasch abgebaut. Schon bei Gesunden kodiert *SMN2* deutlich geringere Mengen von SMN-Protein als das *SMN1*-Gen. Bei SMA-Patienten kann das SMN-Protein aufgrund des Fehlens von *SMN1* nur durch *SMN2* kodiert werden und ist dadurch nur in geringen Mengen vorhanden, was wiederum die klinische Symptomatik verursacht, da das vorliegende Genprodukt von *SMN2* nicht das Fehlen von *SMN1* ausgleichen kann [5].

Nusinersen ist ein synthetisches ASO, welches die Genexpression moduliert. Dies stellt eine krankheitsmodifizierende Behandlungsmethode dar, die unter anderem bei progressiven neurologischen Erkrankungen eingesetzt werden kann. Die ASOs binden mittels Watson-Crick-Basenpaarung an die prä-mRNA. Auf diese Weise hemmen sie die Erkennung von Splicing-Faktoren und beeinflussen die Bildung reifer mRNA [6]. Nusinersen erhöht den Anteil des Einschlusses von Exon 7 beim Spleißen der *SMN2*-mRNA, indem es an eine intronische *Splice Silencing Site* (ISS-N1) bindet, welche auf Intron 7 der *SMN2*-prä-mRNA liegt. Durch diese Bindung verdrängt das ASO Splicing-Faktoren, welche normalerweise zum Ausschneiden der Exon 7-Sequenz führen würde. Die Verdrängung dieser Faktoren durch Nusinersen führt zu einer Beibehaltung des Exon 7 in der *SMN2*-mRNA, die in ein funktionales SMN-Protein mit voller Länge translatiert wird [7]. In der nachfolgenden Abbildung 2-1 wird die Veränderung des Spleißens am *SMN2*-Gen durch das ASO verdeutlicht:

Abbildung 2-1: Veränderung des Spleißens am *SMN2*-Gen durch Nusinersen

Quelle: [6]; (a) Bei einem gesunden Menschen führt eine C→T-Mutation im *SMN2*-Gen zu einem Ausschluss des Exon 7 beim Spleißing und somit zur Herstellung von nicht funktionsfähigem Protein. Das *SMN1*-Gen kodiert jedoch für voll funktionsfähig Protein in voller Länge. (b) Bei einem SMA-Patienten ist das *SMN1*-Gen von einer Mutation oder Deletion betroffen. Diese Veränderungen reduzieren oder stoppen die Genexpression, was zu SMA verschiedenster Schweregrade führt. (c) Das ASO, Nusinersen, bindet an die prä-mRNA

von *SMN*, um alternatives Spleißen und Erhöhung des Einschlusses von Exon 7 zu erreichen. Dies erhöht die Menge an aktivem *SMN*-Protein über diesen modulierten Spleißweg.

Die nachfolgende Abbildung 2-2 zeigt den Eintritt von Nusinersen von der Zellmembran in das Zytoplasma und verdeutlicht noch einmal den Prozess des Spleißens am *SMN2*-Gen ohne Nusinersen gegenüber dem entsprechenden Prozess mit Nusinersen.

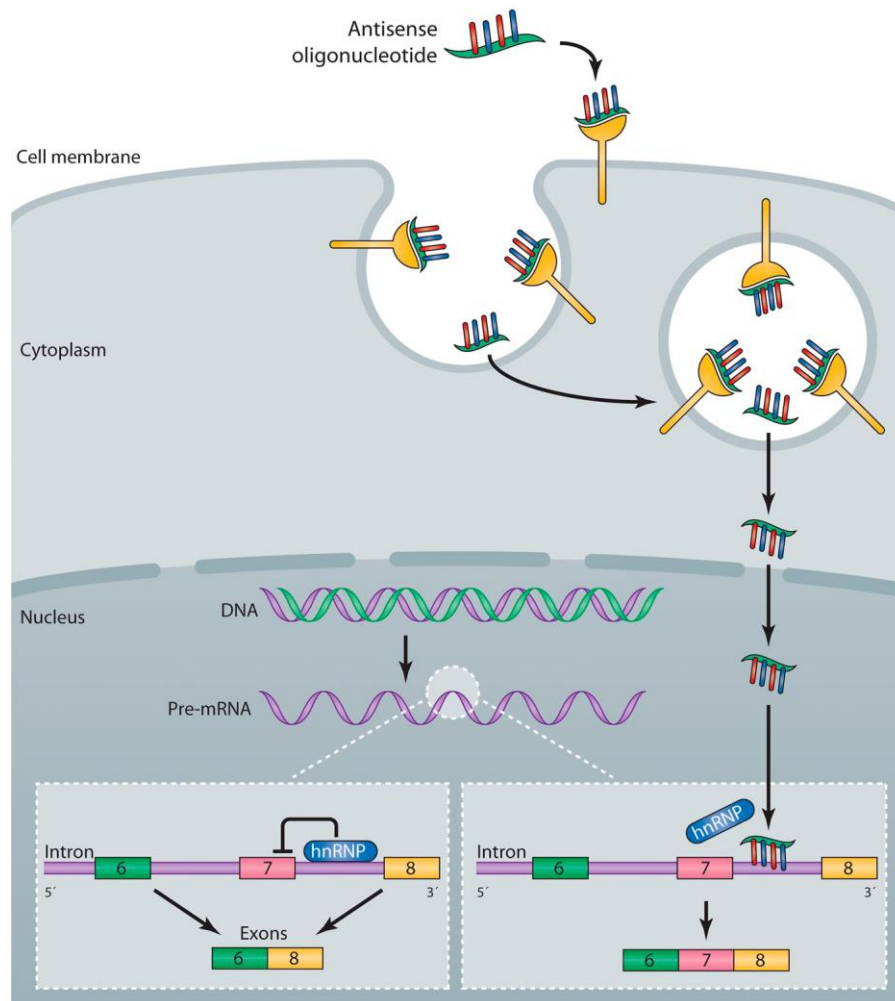


Abbildung 2-2: Modulation des Spleißens des *SMN2*-prä-mRNA durch das ASO Nusinersen
Quelle: [8]

Die Einzelstrang-ASOs werden mittels eines endozytischen Prozesses über die Interaktion mit auf der Zelloberfläche exprimierten Proteinen in die Zellen aufgenommen. Die ASOs verlassen das Endosom und dringen in den Nucleus ein, wo sie an die *SMN2* prä-mRNA binden. Die Bindung des ASOs an die RNA verdrängt ein heterogenes nukleäres Ribonukleoprotein (heterogeneous Ribonuclein Particle, hnRNP), welches normalerweise das Spleißen von Exon 7 bewirkt. Dies führt zur gereiften mRNA, die Exon 7 enthält und zu einem *SMN*-Protein voller Länge übersetzt wird, welches zum Erhalt der Motorneurone beitragen kann.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bezüglich der Krankheitssymptomatik lässt sich zusammenfassend sagen, dass es sich bei SMA um ein klinisches Spektrum von Erkrankungen handelt, bei dem das Alter bei Auftreten der Symptome und die Krankheitsschwere mit der Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Gen-Kopien zusammenhängen. Eine geringere Anzahl an *SMN2*-Gen-Kopien wird mit einem niedrigen Alter beim Einsetzen der Symptome und einer verstärkten Symptomschwere assoziiert [7].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung von 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA)	ja	30.05.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Spinraza[®] entnommen [7].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen das Arzneimittel betreffend stammen aus der Fachinformation zu Spinraza®. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine Handrecherche in der Datenbank PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Rauchenzauner, M., Korinthenberg, R. & Kirschner, J. 2011. Standardisierte Beurteilung von motorischen Funktionen bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis*, 10, 72-82.
2. Lefebvre, S., Bürglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P. & Zeviani, M. 1995. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80, 155-65.
3. Mailman, M. D., Heinz, J. W., Papp, A. C., Snyder, P. J., Sedra, M. S., Wirth, B., Burghes, A. H. & Prior, T. W. 2002. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genetics in Medicine*, 4, 20.
4. Monani, U. R., Lorson, C. L., Parsons, D. W., Prior, T. W., Androphy, E. J., Burghes, A. H. & McPherson, J. D. 1999. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Human molecular genetics*, 8, 1177-83.
5. Schara, U. & Schrank, B. 2015. Autosomal-rezessive proximale spinale Muskelatrophien. *Klinik und Transition neuromuskulärer Erkrankungen*. Springer.
6. Corey, D. R. 2017. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nature neuroscience*.
7. Biogen Netherlands B.V. 2019. Fachinformation Spinraza, Stand: August 2019.
8. Rigo, F., Hua, Y., Krainer, A. R. & Bennett, C. F. 2012. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *The Journal of cell biology*, 199, 21-5.